



COVID-19 Una vacuna para llevar, por favor

Protocolos y tecnologías se reacomodan en busca de una solución definitiva ante el nuevo coronavirus, mientras se trabaja a registro abierto para ganar tiempo

Por **JESSICA CASTRO BURUNATE**

ESTÁ siendo toda una hazaña: para quienes se quedan en casa con hijos, teletrabajan y tienen nuevas dinámicas domésticas; para aquellos que ganan aplausos en las noches; para una presionada ciencia que desde hace meses no abandona los laboratorios.

Nunca antes se habían obtenido vacunas candidatas contra un virus, solo cuatro meses después de descubrirlo. Sin embargo, son más de 100 las que están en desarrollo contra el coronavirus SARS-CoV-2, incluida candidatas cubanas. Algunas han pasado ya a ensa-

yos de fase I/II o de fase II, en los que se empieza a analizar su eficacia y seguridad en seres humanos.

La comunidad científica y las autoridades reguladoras exploran los caminos tecnológicos y las políticas de investigación y desarrollo que mejor –y de forma más segura– pueden conducirnos hacia esa meta. Hablamos de reducir el tiempo promedio que demanda una nueva vacuna (de cinco a siete años) a tan solo unos 18 meses, según aventuran los más conservadores entre los osados.

Afortunadamente, la investigación no empieza desde

cero: la experiencia con otros coronavirus, como el SARS y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés) facilitó una información valiosa. La mala noticia es que, en toda la familia de los coronavirus, aún no ha aparecido una vacuna eficaz, aunque sí tratamientos.

Cómo engañar al cuerpo

La mayoría de las vacunas utiliza una versión debilitada del virus, atenuado, inactivado o fragmentado, para que al inocularlo el sistema inmune forme los anticuerpos necesarios contra la enfermedad. El principal problema es que las técnicas tradicionales demandan un tiempo que ahora parece demasiado largo. Afortunadamente, desde enero, se cuenta con la secuencia genética del SARS-CoV-2 para dar una oportunidad de brillar a nuevos enfoques.

La tecnología de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) está siendo la chica atractiva que se esconde en un rincón y todos quieren sacar a bailar, especialmente en Estados Unidos: novedosa y llena de promesas, recuerda la historia

del desconocido que llega a salvar la ciudad cuando ya no quedan esperanzas.

La función del ARNm es transferir el código genético procedente del núcleo celular a un ribosoma en el citoplasma. Es decir, determina el orden en que se unirán los aminoácidos de una proteína y actúa como plantilla o patrón para la síntesis de dicha proteína.

Producir una vacuna de este tipo es como idear un sofisticado engaño, una ilusión biológica, que comienza cuando los científicos crean una versión sintética del ARNm que un virus usa para construir sus proteínas infecciosas. Mediante moléculas transportadoras, liposomas, nanopartículas u otras partículas, este doble sintético se deposita en las células que, guiada por el engaño, comienzan a producir las proteínas virales que finalmente despertarán el sistema inmunitario.

No se inoculan virus o partículas víricas, sino directamente las instrucciones genéticas para producir los

antígenos que estimularán la respuesta inmune, por lo que no hay riesgo de enfermar a la persona. Por otra parte, las vacunas basadas en ARNm actúan en el citoplasma celular sin necesidad de llegar hasta el núcleo, ni de interactuar con el genoma de las células huésped, por lo que no se corre el riesgo de integración genómica.

Pero la gran ventaja que parece estar inclinando a inversores e instituciones científicas para caminar en una dirección teóricamente atractiva, si bien arriesgada, es el cronómetro global que ahora mismo cuelga sobre la ciencia. Una vacuna contra la gripe estacional, por ejemplo, tarda un mínimo de seis meses en producirse mediante el cultivo del virus en huevos de gallina. Debido a que las ARNm no necesitan ser cultivadas y luego purificadas, su producción es mucho más rápida y menos costosa.

Sin duda, parece la opción ideal, excepto porque lo que ofrece de novedosa y atractiva,

lo tiene también de inexperta. Aunque esta tecnología lleva décadas en desarrollo, hasta el momento no hay ninguna vacuna de ARNm en el mercado y todavía no se ha realizado un ensayo que demuestre que son efectivas y duraderas para prevenir una enfermedad infecciosa. Apenas en 2017 se presentaron los resultados del primer ensayo (fase I) con un preparado basado en ARNm, en Alemania, que codificó la síntesis de un antígeno del virus de la rabia, en adultos voluntarios sanos.

Del otro lado de las apuestas están las vacunas recombinantes de vector viral, mucho más experimentadas. Utilizando como vehículo un virus modificado, se introduce al núcleo celular parte del patógeno que se reconoce como inmunogénico: tiene la capacidad de activar el sistema inmune.

Entre los más usados para la pandemia de 2020 se encuentran los adenovirus no replicantes, reconocidos como buenos vectores. Existe una gran

npr.org



Los Laboratorios Moderna, de Estados Unidos, abrieron el camino de ensayos clínicos con candidatos vacunales que utilizan plataformas de ARNm.

cantidad de información sobre estos virus, por lo que su manipulación está muy avanzada y es relativamente sencilla.

Al menos dos de los candidatos vacunales más avanzados a nivel de ensayos y resultados –el de la Universidad de Oxford y una de las propuestas de la República Popular China– se basan en esta tecnología.

Políticas y regulaciones en tiempos de crisis

Pero no se trata únicamente de encontrar la tecnología más eficiente y rápida. La pandemia ha puesto un lazo apretado sobre el sistema de regulación de nuevas drogas y más tarde impondrá un reto considerable para una superproducción de vacunas. Todo esto, si algunas de las más de 100 candidatas cumplen con su parte.

Producir una vacuna o encontrar un tratamiento en momentos de emergencia pandémica establece procedimientos de registro acelerado, que acortan los plazos habituales de evaluación o, incluso, entre las diferentes fases de los ensayos clínicos; y que a su vez no pueden dejar de considerar los requerimientos de seguridad.

Por eso gran parte del trabajo de investigación que se está realizando es mancomunada, compartiendo datos en tiempo real entre los investigadores, laboratorios y también con agencias regulatorias para que puedan ir validando los procesos y ganar tiempo.

El Ensayo de Vacuna Solidaria, propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), observa una variedad de vacunas que están en desarrollo, a fin de que un panel de expertos identifique cuáles deben estudiarse antes. Entre estos criterios también se tomará en cuenta la capacidad de producción y la respuesta inmune que genere en los primeros ensayos en animales y humanos.

Para acelerar la distribución de vacunas antes de que



Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, llamó a la colaboración internacional y los datos abiertos como única alternativa frente al nuevo coronavirus.

se apruebe su venta, algunas empresas han anunciado que recurrirán al concepto de “uso de emergencia”. Este permite administrar productos que han obtenido resultados positivos, pero aún no han completado su desarrollo, a colectivos de riesgo como, en este caso, profesionales sanitarios. Es lo que pasa con la empresa china CanSino y la estadounidense Johnson & Johnson, que prevén tener una vacuna a punto para uso de emergencia a principios de 2021.

Por otro lado, si algo ha demostrado esta pandemia es que tu salud también depende de la del vecino. Así que un acceso equitativo a la posible solución es más que una cuestión de justicia social. Es un asunto pragmático. Un reto considerable para el cual la OMS y la Comisión Europea lanzaron el programa Acelerador (ACT, por sus siglas en inglés). El proyecto ha obtenido 7 400 mi-

llones de euros para apresurar el desarrollo de vacunas, fármacos y tests contra la COVID-19 y asegurar el acceso universal a estos.

“La experiencia pasada nos ha enseñado que, incluso cuando las herramientas están disponibles, no lo están para todo el mundo; no podemos permitir que esto ocurra”, declaró el 24 de abril Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, en referencia a la desigualdad en la distribución de vacunas para la gripe durante el brote de H1N1, de 2009.

La pandemia está confirmando la necesidad de modelos colaborativos para la investigación y desarrollo, la inversión en tecnologías que permitan una respuesta rápida en tiempos de crisis y mecanismos regulatorios que pueden manejar el riesgo de una contestación apresurada sin trascender los límites de la ética médica. ●

Cinco en camino

AUNQUE la OMS ya ha sacado un comunicado estableciendo que siete u ocho de los candidatos vacunales en desarrollo resultan prometedores, se rehúsan a hacer sus apuestas en público. Estas son algunas de las alternativas más avanzadas en las fases de estudios, y con mayor respaldo inversionista:

I- **Vacuna ChAdOx1 nCoV-19**, del Instituto Jenner de la Universidad de Oxford, Reino Unido. Tecnología: ADN recombinante en un vector de adenovirus no replicante.

El equipo de Oxford se convirtió en uno de los grandes favoritos cuando logró inmunizar con éxito a seis macacos Rhesus contra el nuevo coronavirus. Los ensayos clínicos fase I/II en humanos comenzaron el 23 de abril, en alrededor de 800 voluntarios reclutados.

La vacuna utiliza como vector un inofensivo virus de chimpancé que ha sido genéticamente diseñado para transportar parte del coronavirus. Los investigadores de Oxford ya han utilizado esta misma fórmula en el pasado para probar vacunas contra el ébola y el virus del MERS. En este último caso obtuvieron resultados alentadores, aunque el compuesto no llegó a aprobarse.

Para la emergencia sanitaria actual añadieron al vector la proteína S (espiga, *spike* en inglés) que se encuentra en la superficie del SARS-CoV-2 y le permite adherirse a las células anfitrionas e infectarlas. Por tanto, lo que se busca es que el cuerpo desarrolle defensas contra este mecanismo de adhesión del virus.

Sarah Gilbert, investigadora al frente del proyecto, ha asegurado en varios medios de prensa que la inoculación podría estar lista para su uso en septiembre, aunque estos pronósticos tal vez son demasiado aventurados.

II- **Programa vacunal BNT162**, Pfizer y BioNTech. Tecnología: ARNm

Se trata de un programa de desarrollo global, que ya está en curso en Alemania e incluye cuatro candidatos vacunales, cada uno de los cuales representa una combinación diferente de formato de ARNm y antígeno objetivo. El novedoso diseño del ensayo permite la evaluación simultánea de los distintos candidatos para identificar el más seguro y, potencialmente, más eficaz en un mayor número de voluntarios, de una manera que facilite el intercambio de datos con las autoridades regulatorias en tiempo real.

En Estados Unidos ya se ha comenzado la inoculación a los primeros participantes en el ensayo clínico de fase I/II.

III- **Vacuna AD5-nCoV**, liderada por CanSino Biologics, República Popular China. Tecnología: Recombinante de vector adenovirus.

Este compuesto logró inducir anticuerpos neutralizantes específicos del SARS-CoV-2 en ratones, ratas y en primates no humanos, los cuales neutralizaron 10 cepas representativas del virus.



ASSOCIATED PRESS

Control de calidad de la vacuna contra el coronavirus desarrollada en la Universidad de Oxford, de las más avanzadas entre más de 100 candidatas.

Acorde con el registro de Ensayos Clínicos de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, este candidato se encuentra en la fase II de estudios y reclutando a 500 voluntarios sanos, mayores de 18 años, para probar su efectividad y seguridad. Como otras propuestas, la diana de los anticuerpos es la proteína S del nuevo coronavirus.

IV- Compuesto **mRNA-1273**, Laboratorios Moderna, Estados Unidos. Tecnología: ARN mensajero (ARNm).

El 7 de febrero esta institución científica terminó de rellenar los viales de vacunas, apenas 25 días después de secuenciado el genoma del virus, y el 27 de marzo comenzó la fase clínica en humanos. La vacuna se está ensayando en voluntarios sanos en tres concentraciones diferentes de antígeno. En principio el ARNm colocado en una nanopartícula lipídica debe inducir a las células huésped a sintetizar proteína S para provocar la producción de anticuerpos neutralizantes específicos. Si todo se desarrolla según el cronograma lanzado por la empresa, antes de que concluya 2020 debe estar iniciando la fase III.

V- La alternativa rusa

El ministro de Salud, Mikhail Murashko, dijo en la Duma Estatal el 12 de mayo que se está trabajando para que aparezca la vacuna en los últimos 10 días de julio. Las especificaciones no se han hecho públicas. Pero Murashko asegura que siete centros rusos están trabajando en ella.

El principal desarrollador de la vacuna contra el coronavirus del centro Vector, Ilnaz Imatdínov, explicó que esta se basa en la secuencia que codifica las espigas superficiales de la partícula viral que forman la llamada corona del SARS-CoV-2.

“Separamos la espiga y colocamos en el genoma de las células productoras un gen que codifica esta proteína. De esta manera, ahora podemos producir la proteína en cantidades ilimitadas y en condiciones seguras”, ha resumido el científico.

Rinat Maksiútov, director del Centro de Investigación de Virología y Biotecnología de Rusia, informó que los prototipos de la vacuna ya habían pasado las pruebas de laboratorio en ratones y hurones, y muy pronto el centro científico estaría listo para comenzar la primera fase de ensayos clínicos en seres humanos.